31

نظري



الكيمياء الصيدلية 2

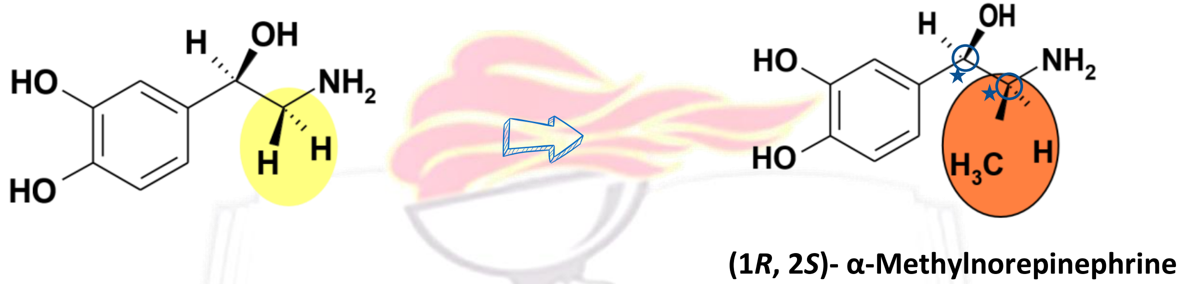
السنة الرابعة

المحاضرة الثانية د.ياسر

المنبهات الودية المباشرة Direct Sympathomimetic

1. الاستبدال عند الكربون α:

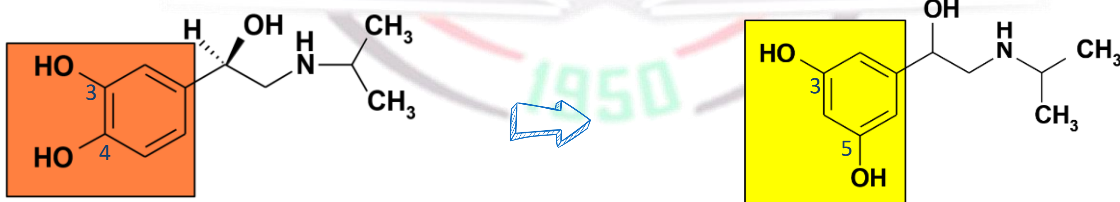
- الاستبدال بجذر ميتيل أو ايتيل عند الكربون α في سلسلة الايتيل أمين يخفض من الفعالية المنبه المباشرة عند كل من المستقبلات α و β على حد سواء.
- المركبات المستبدلة من نمط α-Methyl تزداد مدة تأثيرها نوعا ما (الفعالية منخفضة أما زمن التأثير أطول)، لأن المركب يصبح مقاوم لعملية نزع الأمين التأكسدي بواسطة MAO. (بسبب الإعاقة الفراغية)
- تتحسن الفعالية الفموية ويزداد نشاط CNS.
- الانتقائية للمستقبل: α_2 و β_2 وبادخال المركز اللاتناظري Chiral center بالاعتبار تصبح (α-selectivity).
(لأنو صار في ذرتين فعالتين ضوئيا، أي مركزين لاتناظريين، فراحت الانتقائية عالألفا أكتر)



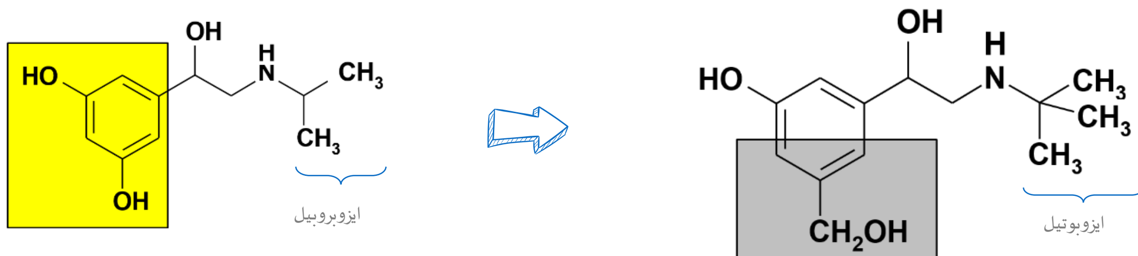
(1R, 2S)- α-Methylnorepinephrine

2. تعديل الكاتيكول:

- إن استبدال زمر الكاتيكول (حلقة الكاتيكول) في مركب Isoproterenol بحلقة الريزوسينول حيث نحصل على مركب Metaproterenol، والذي يعطي انتقائية عالية للمستقبلات β_2.
- هذا النظام الحلقي للريزورسينول لا يعتبر ركيزة أساسية لانزيم COMT، وبالتالي هذا التعديل يؤمن:
  - ✓ امتصاص أفضل.
  - ✓ زمن تأثير أطول. (لأنو الـCOMT خسر ركيزتو)



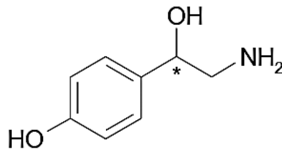
- ان استبدال زمرة ميتا-هيدروكسيل في حلقة الريزوسينول بمجموعة هدروكسي ميتيل نحصل على مشتقات مثل Albuterol والتي تملك انتقائية عالية المستقبلات β_2. (+استبدال الإيزوبربيل بايزوبوتيل بيعطي انتقائية أكبر عال β_2)
- هذه المركبات كذلك لا تعتبر ركيزة أساسية لأنزيم COMT.



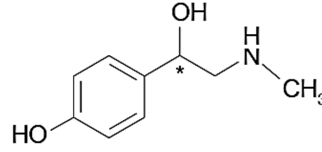
1 α-Sympathomimetic منبهات مستقبلات α

مشتقات 4-هيدروكسي 4-Hydroxy Derivatives:

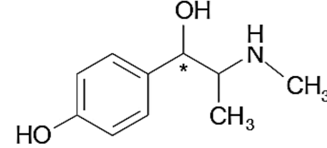
- وهي مركبات أحادية الهيدروكسيل، للربط: ذكرنا بالسلايدات القبل انو وجود هيدروكسيل واحدة بالـ 3 أو 4 يزيح الفعالية



Octopamine

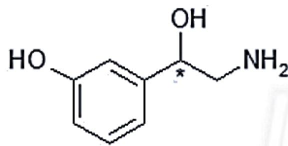


Oxedrine (Synephrine)

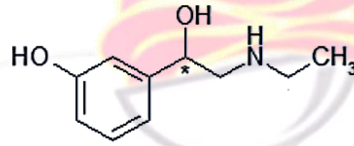


Oxilofrine (Methylsynephrine)

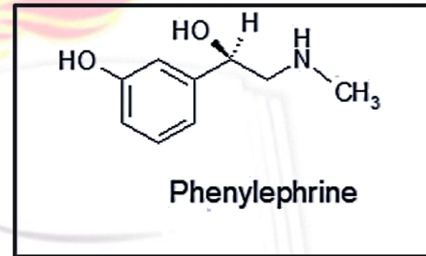
مشتقات 3-هيدروكسي 3-Hydroxy Derivatives:



Norfenefrine



Etilefrine

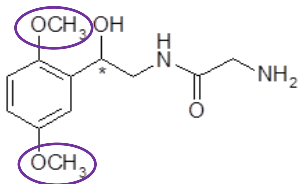


Phenylephrine

1. فينيل ايفرين Phenylephrine:

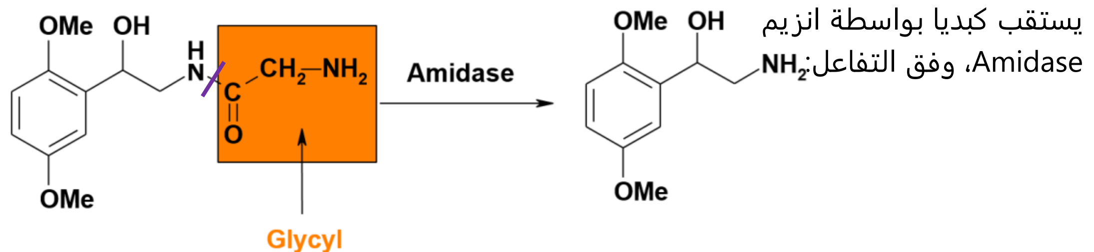
- أشهر مركبات هذه المجموعة (منبه انتقائي لمستقبلات α_1) مدة تأثيره ضعف مدة تأثير الايبنفرين (يستقلب بواسطة MAO وليس بواسطة COMT).
- يستخدم علاجيا:
  1. لاحتقان الجيوب الأنفية وممكن استخدامه فمويا لنفس الغاية (مضاد احتقان خاصة في أدوية السعال / لا يعطى للأطفال دون 4 سنوات).
  2. لعلاج حالات الزرق في العين.
  3. في التخدير الشوكي للاستفادة من خواصه المقبضة وبالتالي اطالة زمن التخدير. (بالمشاركة مع المخدرات الموضعية)

2. ميدودرين Midodrine:

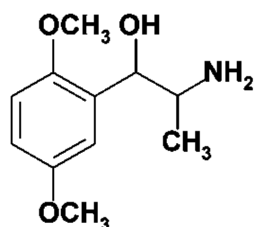


Midodrine

- تم ادخال زمرتي ميتوكسي في الموقعين 2 و 5 (منبه انتقائي لمستقبلات α_1).
- يستعمل لعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي (الذي يتمثل بظهور الدوران عند الانتقال من وضعية الاستلقاء الى وضعية الوقوف orthostatic hypotension)، يؤدي لرفع الضغط حتى عند الاستلقاء لتأثيره المقبض للأوعية المحيطية.
- ملاحظة: يجب مراقبة ضغط دم المريض بشكل دائم عند العلاج به.
- يستقلب كبديا بواسطة انزيم Amidase، وفق التفاعل:



3. ميتوكسامين Methoxamine:

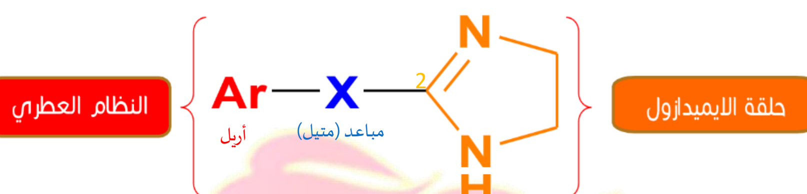


- منبه انتقائي لمستقبلات α_1، مضيق للأوعية وبفعالية أقل من فينيل ايفرين كمقبض.
- يستعمل بشكل أساسي في العمليات الجراحية للحفاظ على ضغط دم شرياني كافي، وبشكل خاص إذا كان العمل الجراحي مقترنا بتخدير شوكي.

ملاحظة: لا يسبب تنبيه (قوي) للجملة العصبية المركزية CNS.

مشتقات 2-ايميدازول 2-Imidazoline Derivatives (2-Aryl-methyl-Imidazole)

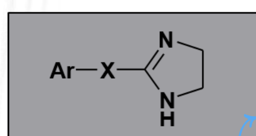
كل مازادت الأشكال الطنينية كان الشكل أكثر ثبات



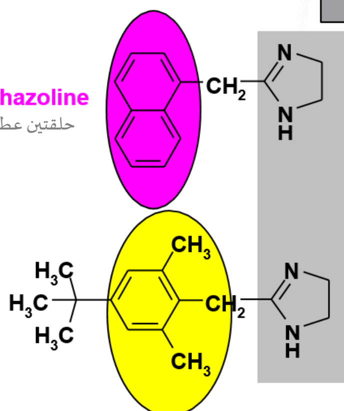
- Agonists at both α_1 - and α_2 adrenergic receptors.
- Vasoconstrictors (مقبض للأوعية).
- Nasal and opthalmic decongestants (مزيل للاحتقان في الأنف والعين).
- تتواجد بشكل أساسي بالشكل المتأين عند درجة الحموضة الفيزيولوجية بسبب الطبيعة الأساسية العالية لحلقة الايميدازول (PK_b: 4 - 5). {رح يصير برتنة عالايميدازول بسبب الجذر الأريلي (متل طنين بالحلقة)}
- لها نفوذية محدودة للجهاز العصبي المركزي خصوصي اذا حملت شحنة موجبة.

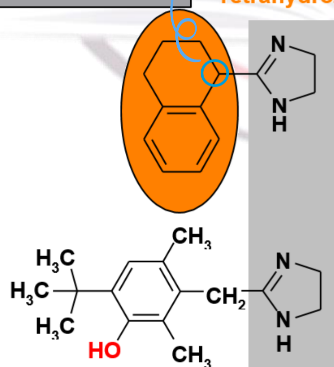
SAR:

- الجسر الرابط المثالي X ما بين حلقة الايميدازول والنظام الحلقي العطري عادة ما يكون مجموعة أمينو أو مجموعة ميتيل.
- طبيعة النظام العطري الحلقي Ar وكذلك المستبدلات الموجودة عليه متعدد (حلقة حلقتين ويجوز حلقة غير متجانسة) جدا ومرن، وبشكل عام تزداد الفعالية المنبهة للودي عندما يتم الاستبدال على الحلقة العطرية بالهالوجينات مثل Cl أو مجموعات الكيلية صغيرة مثل $-CH_3$ خاصة عندما تتواجد هذه المستبدلات في الموقعين أورتو.
- عدا الموقع 2 في حلقة الايميدازول يجب أن تبقى غير مستبدلة.
- الفقرة هامةةةةة

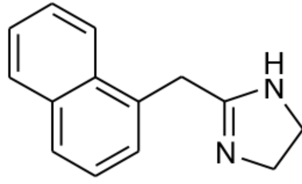


الكربون هاد رابط يلعب دور X

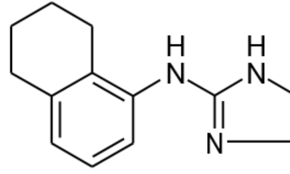




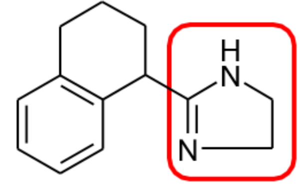
Chemical Structures of the Imidazolines



Naphazoline

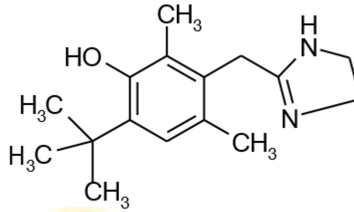


Tramazoline

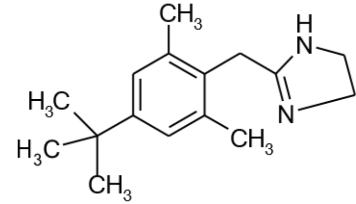


Tetryzoline

Name	App.
Ttryzolin	Nose/Eye
Tramazolin	Nose/Eye
Naphazolin	Nose/Eye
Xylometazolin	Nose/Eye
Oxymetazolin	Nose



Oxymetazoline

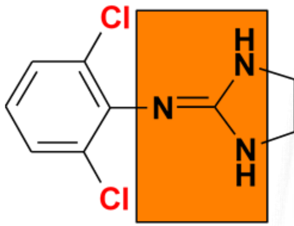


Xylometazoline

البرتنة مالها شكل هام للفعالية الفيزيولوجية

- جميع هذه المشتقات تملك تأثيرا منبها لمستقبلات α_1 وتستعمل فقط موضعيا كمقبضة للأوعية في العين والأنف.

1. كلونيدين Clonidine: هاد المركب عكس كل المنهات هامممم درسوه



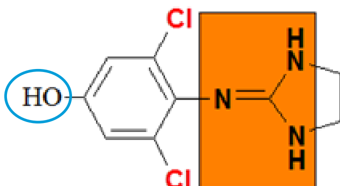
HN=C(NH$_2$)NH$_2$

Guanidine: pK_b = 0.4

- عند درجة الحموضة الفيزيولوجية يحافظ على الشكل غير المتاين وهذا أساسي جدا لعبوره الى الجملة العصبية المركزية (حيث مكان تأثيره).
  - ✓ انتقائي لمستقبلات α_2 الأدرينرجية.
  - ✓ ينبه مستقبلات α_2 الأدرينرجية المحيطية.
  - ✓ ينبه مستقبلات α_2 الأدرينرجية المركزية على حد سواء.

- **يستخدم علاجيا:**
  1. لعلاج فرط ارتفاع ضغط الدم بالية مركزية (وذلك بالحد من الاشارات العصبية المحفزة العابرة من الدماغ الى القلب والأوعية الدموية فيحدث انخفاضا للضغط). (هالإشارات بتزيد الضربات وبترفع الضغط، وبالتالي الحد منها يؤدي لخفض الضغط بآلية مركزية)
  2. للوقاية من الصداع النصفي (الشقيقة) - وأعراض الانسحاب الأفيوني والكحولي.
  3. موضعيا لخفض ضغط العين عند علاج الزرق مفتوح الزاوية.

- **ملاحظة:** تم الحد من استخدامه بشكل كبير نظرا لآثاره الجانبية الخطيرة (ارتفاع حاد ومفاجئ لضغط الدم). (السبب: تنبيه α_2 المحيطية)
- يستقلب الكلونيدين الى 4-Hydroxyclonidine وهذا المركب يصبح قطبي جدا وغير قابل للعبور الى CNS ولا يلعب دور خافض للضغط كذلك.
- عفكرة هو ما لازم ينعطى غير بالمشافي وبغرف العناية المركزة.

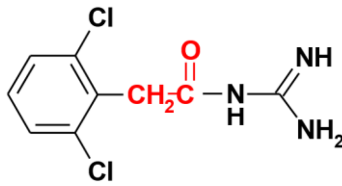


4-Hydroxyclonidine

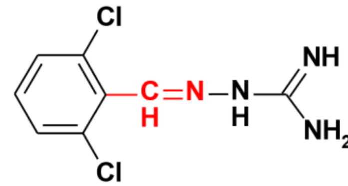


✓ تنبيه α_2 المركزية: انخفاض ضغط عكس كل منبهات الودي.
✓ الودي بالعادة برفع الضغط؟؟ شلون هيك؟؟ بسبب وصوله لل CNS عم يشتغل بآلية مركزية مماوؤدي لانخفاض ضغط.

2. غوانابنز وغوانافاسين Guanabenz and Guanfacine:

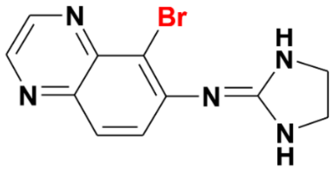


Guanfacine



Guanabenz

- كلاهما يحوي حلقة إيميدازول مفتوحة.
- كلاهما يعمل بنفس الية تأثير الكلونيدين (مركبات خافضة الضغط). (+بآلية مركزية)
- علاجيا: لا يستعمل الغوانافاسين لخصائصه الخافضة للضغط.
- **الغوانافاسين:** يستخدم لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط والحركة (خاصة لدى الأطفال).
- **الغوانابنز:** يستعمل لخفض ضغط الدم المرتفع، وبنفس مواقع استخدام الكلونيدين، وأوضحت دراسات حديثة أنه يفيد في تخفيف الأعراض السريرية لمرض التصلب اللويحي خاصة من النمط المتعدد.



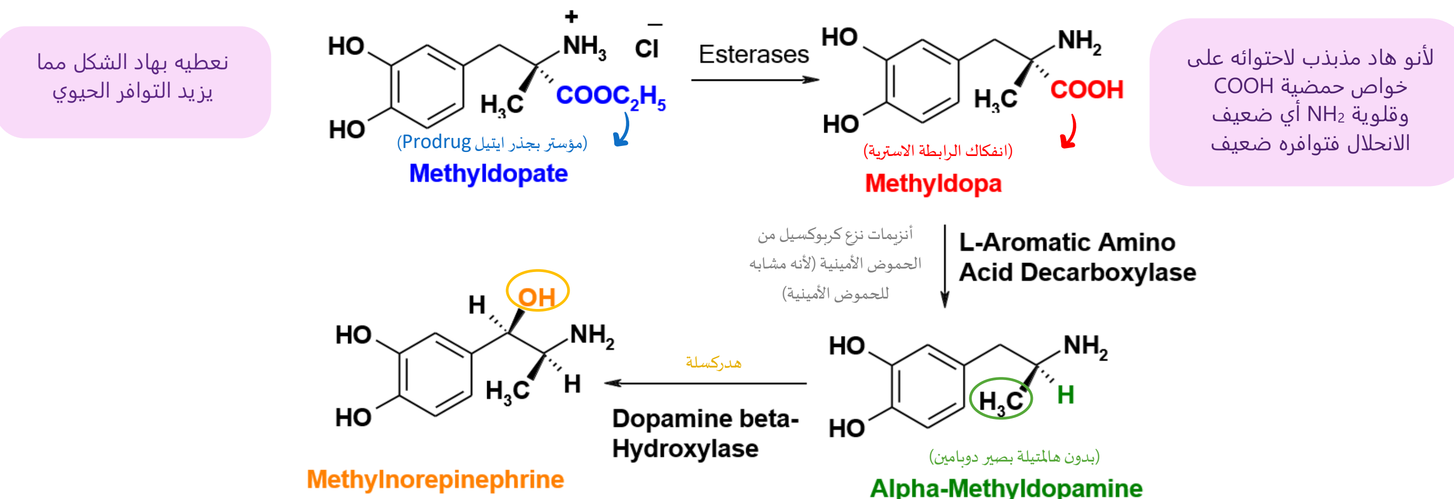
Brimonidine

3. أبراكلونيدين وبريمونيدين Apraclonidine and Brimonidine:

- كلاهما منبه انتقائي لمستقبلات α_2 الأدرينرجية.
- كلاهما يستخدم لضبط الارتفاع في ضغط الدم داخل جوف العين أثناء عمليات الليزر على كرة العين.
- البريمونيدين يستخدم موضعيا ايضا كقطورات عينية لعلاج الزرق.

4. متيل دوبا Methyldopa:

- α-methylnorepinephrine {المركب النهائي الفعال من متيل دوبات} منبه انتقائي لمستقبلات α_2 الأدرينرجية في الجملة العصبية المركزية خاصة في الدماغ مما يتسبب بارسال اشارات عصبية وبشكل مشابه لمركب كلونيدين.
- ميتيل دوبا يستخدم فقط بالتطبيق الفموي بشكل أقراص لان الخواص المذبذبة له zwitterionic character مما يقلل من انحلاله. (وبالتالي توافره الحيوي قليل)
- علاجيا ميتيل دوبا يستخدم لعلاج ارتفاع الضغط الشديد الى المعتدل (ويعطى بأمان لدى الحوامل يعني هو النوعي مو اللابيتاااللوول).
- الشكل المؤستر الذي يعرف باسم Methyldopate يتحول داخل الحيوية الى ميتيل دوبا بفعل أنزيمات esterases ولاحقا الى Methy lnorepinephrine وفق المخطط التالي:

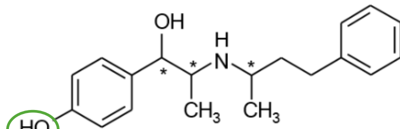


Metabolic conversion of methyldopate and methyldopa to α-methylnorepinephrine

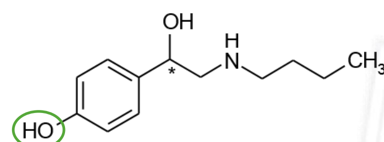
2 منبهات مستقبلات β β-Sympathomimetic

β_1 and β_2 Activity

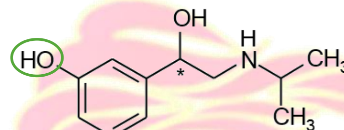
4-Hydroxy Derivatives مشتقات وحيدة 4-OH	Resorsine Derivatives مشتقات ريزورسين	Adrenaline & Dopamine Derivatives



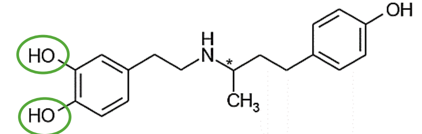
Buphenin



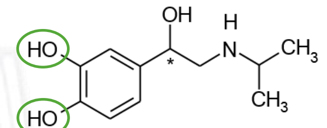
Bamethan



Orciprenaline

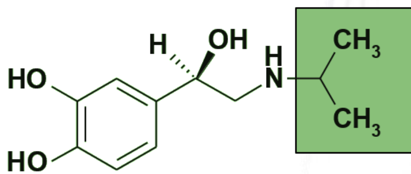


Dobutamine (مشتق دوبامين)



Isoprenaline (مشتق أدرينالين)

1. إيزوبرينالين Isoprenaline: (Isoprel®)



ايزوبروبيل: كبرنا شوي جذر R مما أزاح الإلفة نحو β وخفت الفعالية على مستقبلات α.

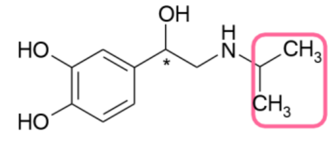
- تأثيره الأساسي منبه قوي لمستقبلات β_1 وبالتالي تأثيره على القلب والأوعية ويملك تأثيرا خفيفا على مستقبلات β_2 في القصبات (انتقائي β وبدون تأثير على α).
- يستقلب بواسطة COMT فقط. (لايستقلب بالـMao لأن فيه OH بال 3 و 4 لكن جذر R كبير)
- الثبات Stability كالكاتيكول امينات (اكسدة وهواء).

- **SAR:**

1. تبديل مواقع زمر -OH من الموقعين 3 و 4 إلى الموقعين 3 و 5 (كما في Orciprenaline): تنعكس نسبة التأثير على مستقبلات β فيصبح التأثير شديد على مستقبلات β_2 في القصبات (موسع قصبي) وتأثيره خفيف على β_1. (جانبي مانو انتقائي)
2. كلما كبرت الجذور المستبدلة على ذرة الازوت: تزداد الألفة لمستقبلات β_2 مع تناقص التأثير غير المرغوب به على مستقبلات β_1 القلبية.
3. استبدال جذر (Isopropyl) بـ
   - tert. Butyl كما في Sabutamol, Terbutalline.
   - Phenylisopropyl كما في Fenoterols.
   -

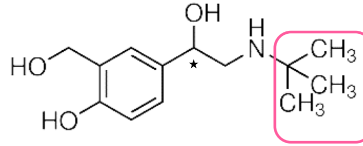
- الانتقائية: التفاعل مع أحد أنماط المستقبلات دون غيرها (تكون لنمط واحد من المستقبلات مثال β_1 أو β_2 وليس مع β).

$\beta_1 \gg \beta_2$

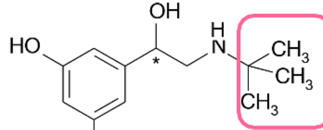


Isoprenaline

$\beta_1 < \beta_2$



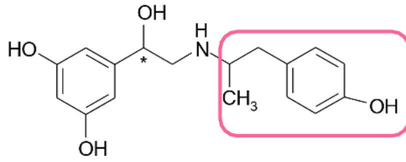
Salbutamol



Terbutaline

انتقائية أعلى عال β_2
وهو التأثير الأساسي
أما عال β_1 تأثيرها جانبي

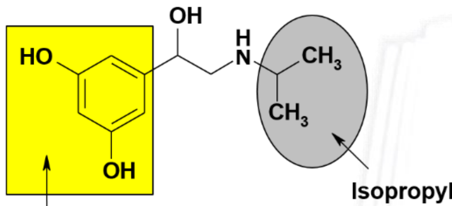
$\beta_1 \ll \beta_2$



Fenoterol

2. أورسيبرينالين/ميتابروتيرنول Orciprenaline/ Metaproterenol:

(®Alupent)

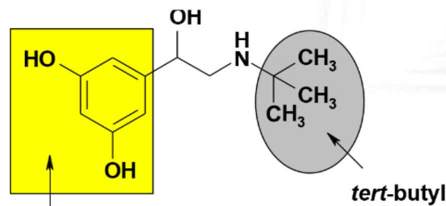


Resorcinol

- انتقائي لـ β_2 ولكن الانتقائية أقل من Terbutaline أو Albuterol.
- لا يستقلب بواسطة COMT ولا MAO.
- يستعمل مزيج راسيمي وكملح سلفات. {كلا المماكبين R و S نسبتهما 50:50 فلازم تكون زاوية الدوران النوعي بنفس الدرجة واحد لليمين وواحد لليسار (1:1) وهذا هو مؤشر النقاوة وهو مهم كي لايكون أحد المماكبات أكبر}
- يستعمل بشكل خاص موسع للقصبات في حالات الربو بشكل حلالة هوائية 1.5 % أو فمويا بجرعة 20-80 mg/day.

3. تيربوتالين Terbutaline:

(®Bricanyl)



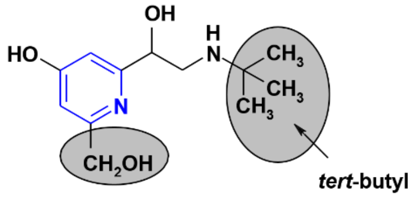
Resorcinol

- وجود جذر البوتيل الرباعي يزيح طيف التأثير باتجاه مستقبلات β ووجود مجموعتي الهيدروكسيل بوضع ميتا على الحلقة العطرية يجعل التأثير انتقائي لـ β_2.
- لا يستقلب بواسطة COMT ولا MAO.
- يستعمل بشكل خاص موسع للقصبات في حالات الربو فمويا بجرعة 5-15 mg/day أو بشكل حلالة هوائية.

4. سالبوتامول/ألبوترول Salbutamol / Albuterol:

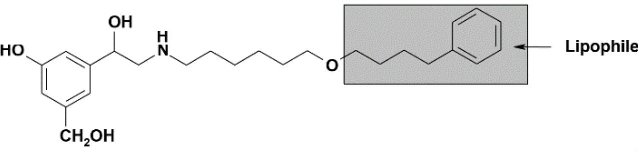
- السالبوتامول انتقائي لـ β_2 فهو موسع للقصبات وموسع للأوعية ومثبط لتقلص الرحم (وهو الاكثر استخداما سريريا من منبهات β_2 لهي الحالة).
- يستعمل في حالات الربو بشكل حلالة هوائية 18% (تكرر الجرعة كل 5 ساعات).
- يستعمل ايضا في حالات مخاطر الإجهاض بمقدار 6-10 mg/day فمويا.
- **محاذير الاستعمال:**
  1. مرضى القصور القلبي أو اضطرابات نبض القلب.
  2. مرضى ارتفاع الضغط ومرضى السكري ومرضى فرط نشاط الدرق.
  3. يولد حالة من الادمان والاعتياد نظرا لسرعة تاثيره والراحة الفورية التي يعطيها لمرضى الربو.

5. بيربوتيرول Pirbuterol (Maxair®)



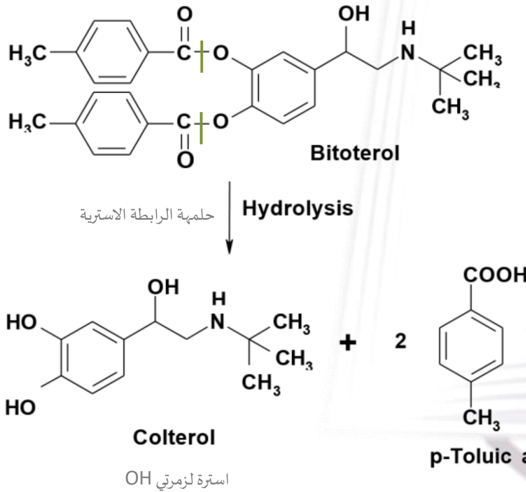
- انتقائي لـ β_2.
- استبدلت حلقة البنزن بالسالبوتامول بحلقة بيريدين.
- كما المركب السابق فان زمن التأثير يتراوح من 3-6 ساعات.
- لا يمكن استقلابه بواسطة COMT أو MAO.

6. سالمترول Salmeterol: (Serevent®)



- منبه انتقائي لـ β_2.
- ذرة الازوت الطرفية تحمل جذر ثقيل نسبيا (لإطالة الجذر R + حلقة بنزن) وذو طبيعة محبة للدسم، ولذلك زمن تأثيره طويل نسبيا مقارنة بالمشتقات السابقة 12 ساعة (ارتباط بطيء مع المستقبل وفك ارتباط أكثر بطئا مع المستقبلات).
- موسع قصبي بجرعة 50 µg / day على دفعتين. (سؤال دورة وطني)

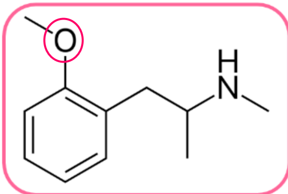
7. بيتوتيرول Bitoterol: (Tornalate®)



- طليعة دوائية Prodrug لـ Colterol منبه انتقائي β_2.
- بهذا الشكل فهو محب للدسم (ليبوفيل) أكثر من Colterol نتيجة أسترة زمرتي OH بجزيئتين من حمض التولويك.
- زمن تأثيره 8 ساعات. (لأنه طليعة دوائية)
- موسع قصبي.
- يستقلب بواسطة COMT بعد تحطم الروابط الاسترية (حلمهة).

8. أورثوكسيتين/ميثوكسفينامين Orthoxine / Methoxyphenamine:

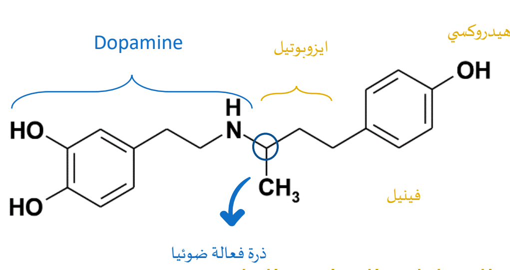
(Euspirol®)



- منبه انتقائي لـ β_2.
- وجود الوظيفة الفينولية بالموقع أورتو بالنسبة للسلسلة الجانبية وتعديلها إلى وظيفية ايتيرية يخفف من تأثير المركب على القلب أي β_1.
- موسع قصبي.
- يعطى فمويا بجرعة 50 – 200 mg / day.

3 Dual α and β - Sympathomimetic منبهات α و β

دوبيوتامين Dobutamine:



- أحد مشتقات الدوبامين عند الوظيفية الأمينية (هيدروكسي فينيل ايزو بوتيل).
- **في الزجاج (in vitro):** المركب فعال ضوئيا والمماكب الميمن ينبه مستقبلات β_1 و β_2 بينما المماكب الميسر ينبه مستقبلات α_1 Dual.
- **علاجيا (in vivo):** يعتبر مؤثر بشكل أساسي على مستقبلات β القلبية أي نوعي لـ β_1 لذا يستخدم لعلاج:
  القصور القلبي وانهيار المعاوضة القلبية الناجمة عن أمراض القلب العضوية أو العمليات الجراحية القلبية.
- يعطى حقنا مع المصل الفيزيولوجي بجرعة 10-2.5 µg / kg من وزن الجسم.



المنبهات الودية غير المباشرة INDirect Sympathomimetic

علاقة البنية بالتأثير Structure-Activity-Relationships:



- وهي مواد فعالة بسبب بنيتها المشابهة للنورأدرينالين تحرض على إفرازه من حويصلات التخزين وتمنع عودة التقاطه.
- بشكل معاكس للمنبهات المباشرة **التعديل هو** يتناقص التأثير عند وجود مجموعة β- Hydroxyl،
  وبزيادة التأثير عند وجود مجموعة α-Methyl هي من تعطي تأثيرات منبهات غير مباشرة.
- وجود (تعدد) المستبدلات عند ذرة الأزوت ينقص الفعالية غير المباشرة وتبدأ بالتناقص عند وجود مستبدل أكبر من الميتيل إلى أن تضيع الفعالية المنبهة للودي غير المباشرة تماما عندما يصبح الجذر المستبدل طويل نسبيا.
- مركبات الفينيل ايتيل أمين التي تحتوي ذرة ازوت ثالثية عمليا غير فعالة نهائيا كعوامل محررة للنورأدرينالين.

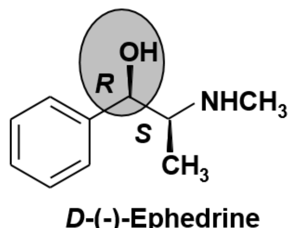
من أهم المواد التي تنتمي لهذه الطائفة Indirect Sympathomimetic:

1. **مجموعة Ephedrine.**
2. **Tyramine و Amphetamine الأول ليس له استخدامات علاجية والأمفيتامين من الأدوية النفسية.**
3. **Pholedrine.**

1. مجموعة إيفيدرين Ephedrine:

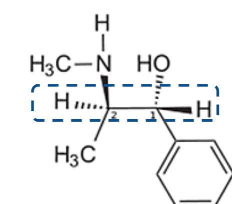
- غول أميني لا يحوي أي مجموعة هيدروكسيل على الحلقة العطرية على عكس الأدرينالين.
- يحوي ذرتي كربون لا تناظرية في السلسلة الجانبية.
- أربع مماكبات ضوئية Isomers ومماكبان راسيميان Racemics وذلك حسب التوضع الفراغي لكلا الذرتين الفعالتين ضوئيا ومقسمة الى:

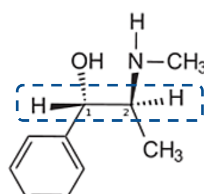
1. **سلسلة الايفدرين Ephedrine:** توافق التوضعات اريثرو erythro (تموضع الذرتين عكس بعض R مع S) من المماكبات الأربع مع المزيج الراسيمي لهما أي 1R:2S و 1S:2R و racemic 1R:2S + 1S:2R.
2. **سلسلة الايفدرين الكاذب Pseudoephedrin:** وترافق التوضعات thero (الذرتين متل بعض S مع S أو R مع R) من المماكبات الأربع مع المزيج الراسيمي لهما أي 1R:2R و 1S:2S و 1R:2R + 1S:2S racemic.

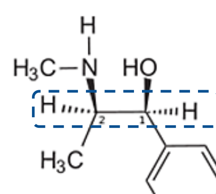


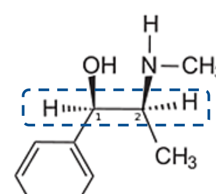
D-(-)-Ephedrine

- الايفدرين المستعمل طبيا هو المماكب الميسر 1R:2S (-) ويملك فعالية منبهة مباشرة لكل من مستقبلات α و β و فعالية قليلة كمنبه غير مباشر (بسبب الـ OH).
- اما المماكب الميمن من الايفدرين 1S:2R (+) فيملك فعالية رئيسية كمنبه غير مباشر.
- كلا المماكبين من البسودوافدرين يملك فعالية رئيسية كمنبه غير مباشر.
- **الخلاصة:** 3 مماكبات غير مباشرة – الرابع مماكب مباشر وله فعالية ضعيفة غير مباشرة.


(-)-threo-Ephedrine
(1R,2R)-(-)-Pseudoephedrine


(+)-threo-Ephedrine
(1S,2S)-(+)-Pseudoephedrine


(1S,2R)-(+)-Ephedrine
(+)-erythro-Ephedrine


(1R,2S)-(-)-Ephedrine
(-)-erythro-Ephedrine

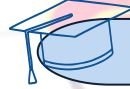


- التأثير الأساسي للايفدرين كمحرض لإفراز النورأدرينالين من حويصلات التخزين مرتبط بنوع التدوير المطلق للزمرتين الفعالتين ضوئيا.
- استخدام الايفدرين أو البسودوافدرين بشكل racemic يلغي تأثيرهما العلاجيين تماما. (لازم الاستخدام بشكل نقي)
- ترتيب التأثير للمماكبات الأربعة للإيفدرين أو للبسودوافدرين على النحو التالي: (كمنبهات مباشرة)
(-)-Ephedrine > (+)-Ephedrine > (+)-Pseudoephedrine > (-)-Pseudoephedrine

(+) ميمن
(-) ميسر

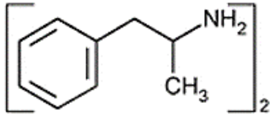
- بالمقارنة مع المنبهات المباشرة الحاوية على زمرتين -OH على الحلقة العطرية يعتبر الإيفدرين غير قطبي ومحب للدسم، وهذا ما يفسر تأثيراته على الجملة العصبية المركزية. (فهو ليبيوفيلي لأنو مافي OH عالبنزن)

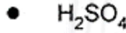
- **علاجيا:**
الايفدرين: منبه ودي مباشر بتأثيرات مركزية وتأثيره على القلب أخف من الأدرينالين يستخدم علاجياً موسع للقصبات (وقاية وليس علاج من نوبات الربو) ومنعشا للقلب ولمركز التنفس (يعطى مشاركة مع المورفين مثلا للحفاظ على تنفس منتظم بجرعة 50 mg / day عن طريق الفم أو حقنا) وكذلك موضعيا موسع للحدقة mydriatic.
البسودوافدرين: تأثيره المركزي أقل من الايفدرين والمماكب الميمن منه مزيلا للاحتقان الأنفي. بس سحبناه من الأسواق عساس.



2. مجموعة أمفيتامين Amphetamine:

- عبارة عن أمينات لا تحمل أي زمر كربوكسيلية أو وظائف فينولية على الحلقة العطرية وتشتق مركبات هذه المجموعة من الأمفيتامين.
- يحوي ذرة كربون غير متناظرة فهو يملك مماكبان.





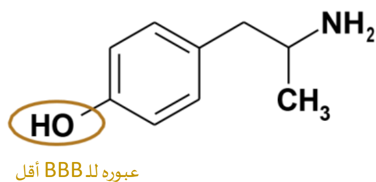
- **مركباته الدستورية:** سلفات الأمفيتامين racemic أو ديكساميفيتامين (المماكب الميمن).
- **الخواص:** الأساس سائل عديم اللون بطعم محرق أما بشكل ملح سلفات فهو بلورات بيضاء طعمها مر وتترك على اللسان أثر خدر بسيط.
- **الذاتية والمعايرة:**
  1. اضافة الصود الى المحلول المائي لسلفات الأمفيتامين فان الأساس يتحرر ويطفو على سطح الانبوب.
  2. المحلول المائي يعطي مع كلوريد البنزيل بوجود الصود راسب أبيض تختلف درجة انصهاره بين المزيج الراسيمي والمماكب الميمن.
  3. يعاير مباشرة حمض-أساس في وسط غولي.

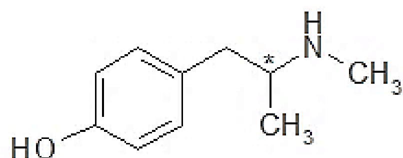
- منبه للجملة العصبية الودية بالية غير مباشرة، ومنبه قوي للجملة العصبية المركزية، وهذان التأثيران مختلفان لدى كلا المماكبين، فالميمن منبه نفسي أكثر منه منبه ودي، والمماكب الميسر عكسه تماما (عالودي أكثر من النفسي).

- **علاجيا:**
  1. في حالات هبوط الضغط الشرياني كمنبه ودي.
  2. مقوي نفسي psychotonic حيث يزيد من قابلية الانسان لبذل جهد عضلي أكبر دون الشعور بالتعب أو الحاجة للنوم (5 mg فمويا أو حقنا IV / IM).
  3. مولد للقهم anorexigenic لأنه يثبط مركز الاحساس بالجوع في الدماغ فيفقد الشهية.

- أثاره الجانبية ثرثرة بالكلام ثم الشعور بالمرح ثم الهياج ثم الأرق ثم تضيق الأوعية فارتفاع الضغط. (تأثيرات عالجملة العصبية المركزية)
- يسبب الادمان مع اضرابات نفسية وهلوسة.

هيدروكسي الأمفيتامين Hydroxyamphetamine:





- زمرة الهيدروكسيل على الحلقة العطرية تؤدي لانعدام تأثيره تقريبا على CNS.
- يستعمل موسع للحدقة إما بمفرده أو مشاركة مع الأتروبين.
- (مشتق من منبه).

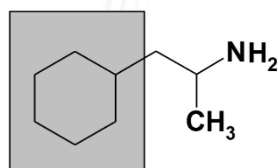
مجموعة فوليدرين Pholedrine:

- أحد مشتقات الأمفيتامين وهو منبه غير مباشر للودي.، كما هو هيدروكسي الأمفيتامين.

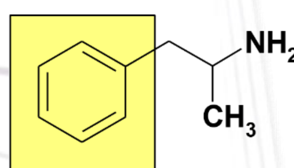
Pholedrine

بروبيلهيكسيدرين Propylhexedrine: (®Benzedrex)

- مشتق من الأمفيتامين فهو منبه للجملة العصبية الودية بالية غير مباشرة وتأثيره ضعيف كمنبه للجملة العصبية المركزية.
- علاجيا: يستخدم لخواصه المقبضة للأوعية المحتقنة في أدوية نزلات البرد والتهاب الأنف التحسسي والجيوب الأنفية.



Propylhexedrine



Amphetamine

ملخص المحاضرة الثانية

شلونرح أميز المركب إذا منبهولا حاصر ألفا أو بيتا؟

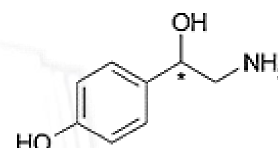
منبهات α المباشرة

حالة 1

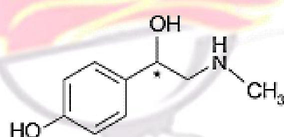
غالبا رح لاقي (حلقة فينولية) عليها OH وحدة (لأنو OH وحدة تزيح الألفة عالـ α).

إذا OHوحدة بالموقع 4 (بارا)

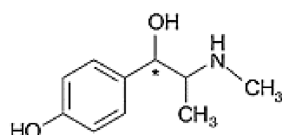
01 أوكتابامين (الأمين NH2 غير مستبدل)



02 أوكسيدرين (NH عليها متيل)

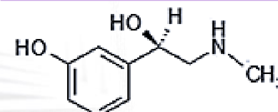


03 أوكسيلوفرين (متل أوكسيدرين بس عالكربون جنب الأمين في متيل كمان)

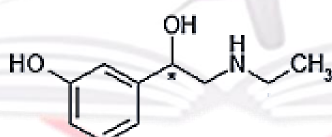


إذا OHوحدة بالموقع 3

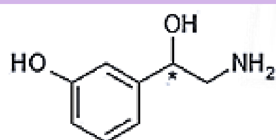
01 فينيل إفرين (عالأمين متيل)



02 ايتيلفرين (من اسمو عالامين المستبدل ايتيل)

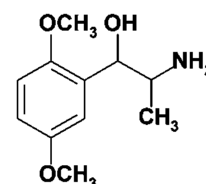


03 نورفينيفرين (نور يعني منزوع المتيل متل الأدرينالين ماعندو متيل)

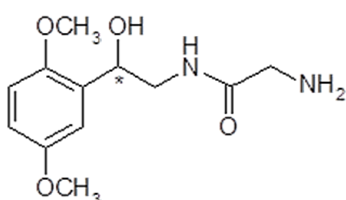


شكلو غريب مابيشبهن (عليه تنين ميتوكسي قدام بعض عالبنزن)

ميتوكسامين



ميدودرين

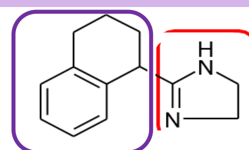


حالة 2

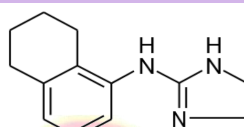
بلاقي فيه حلقة ايميدازول مرتبطة بحلقة عطرية من خلال ذرة مباعدة X.

ايميدازول متصلة بحلقتين (جماعة زولين)

01 تتراهيدروزولين (الذرة المباعدة فيها هي كربون من الحلقة)

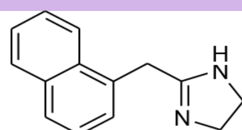


02 ترامازولين (المباعدة ذرة آزوت N)



Tramazoline

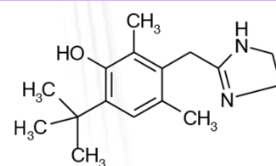
03 نافازولين (المباعد متيل بعد الحلقة)



Naphazoline

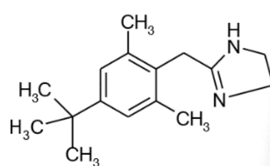
ايميدازول متصلة بحلقة وحدة (ورا جذر ايزوبوتيل)

01 أوكسي ميتازولين (عالحلقة العطرية OH)



Oxymetazoline

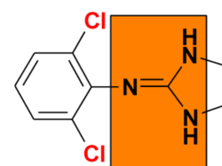
02 كزايلوميتازولين (مافي OH)



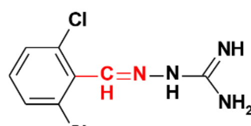
Xylometazoline

ايميدازول فينزمرة غوانيدين و CL

01 كلونيدين (حلقة الغوانيدين مغلقة وعندو 2Cl)

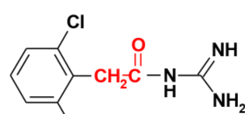


02 غوانابنز (الحلقة مفتوحة وعندو 2Cl + (HC=N)



Guanabenz

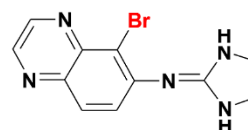
03 غوانافاسين (الحلقة مفتوحة وعندو 2Cl + (H2C-C=O)



Guanfacine

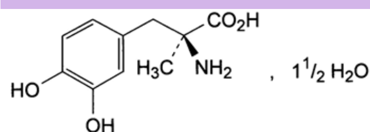
ايميدازول فيوزمرة غوانيدين و Br

بريمونيدين



Brimonidine

ميتيل دوبا







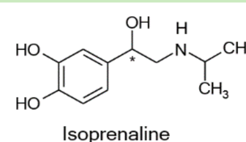
منبهات β

هام

هون رح نشوف أكتر شي تنتين OH عالحلقة (ممكن وحدة) + مستبدلات عالN كتير (جذر كبير كاره للماء).

مشتقات أدرينالين ودوبامين {هون أكيد حلقة كاتيون}

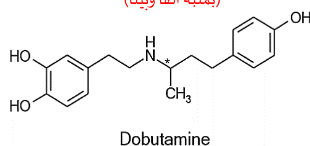
01 ايزوبرينالين (مشتق أدرينالين نفسو بس عالأمين ايزوبروبيل بدل متيل)



02 دوبيوتامين (الجزء اليساري منو دوبامين)

(منلاحظ الكربونة الواصلة بين الأمين والكاتيكول ماعليها OH)

(بمنبه ألفا وبيتا)

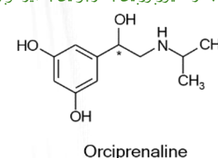


مشتقات ريزورسينول {فيا حلقة ريزورسينول}

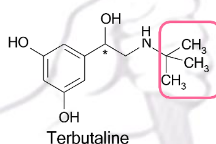
01 أورسيبرينالين (جذر ايزوبروبيل)

(نفس الايزوبرينالين بس ننتبه هون انو حلقة ريزورسينول)

{استبدال جذر الايزوبروبيل بـ ترابوتيل بصير تربوتالين}

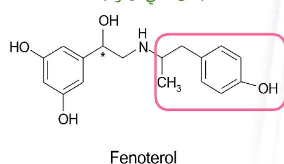


02 تربوتالين (فيو جذر ترابوتيل)



03 فينوترول (Feno فينو يعني فيو فينول)

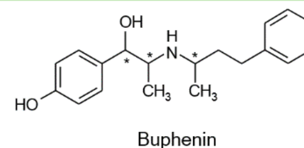
(عال N في فينول)



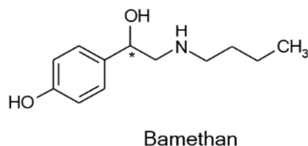
مشتقات أحادية OH عالموقع 4

(هون مامنخربط مع منبهات ألفا، ليش؟ لأنو إذا طلعنا عالN رح نلاقي جذر كبير كاره للماء، فمستيحل تنبه ألفا)

01 بوفينين (فينين بتشبه فينيل فالمستبدل هو بنزن)



02 باميتان (الميتان هو ألكان فالمستبدل سلسلة ألكيلية)



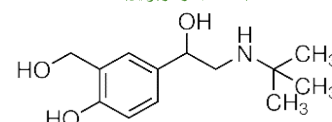
منبهات β_2 انتقائية

OH وحدة متصلة بالحلقة مباشرة والتانية من خلال كربونة بعدا بالحلقة

01

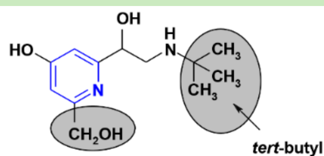
سالبوتامول (بالوضع أورثو بالنسبة لبعض)

(عالN جذر ترابوتيل)



02

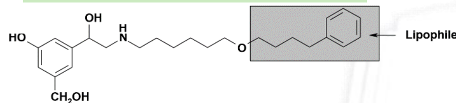
بيربوتيرول (بالوضع ميتا + Pir بير يعني حلقة بيريدين)



(بتغير مستبدل عالN بجذر طويل)

03

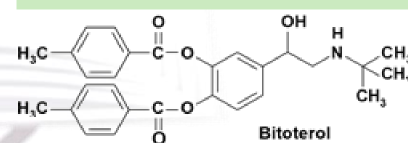
سالميترول



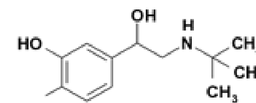
ضل تنين مميزين

01

بيتوترول (Progrug بيعطي بالاستراز Colterol)



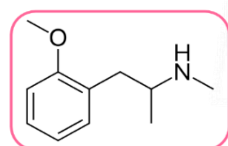
(استراز) Hydrolysis



(Col يعني في كاتيول)
(مانخربط بينو وبين تربوتالين هداك حلقة ريزوسينول)

02

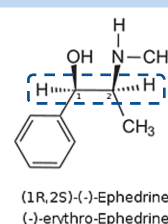
أورثوكين (OH صارت ايتر)



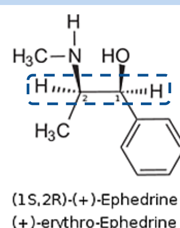
المنبهات الودي غير المباشرة

مجموعة الايفيدرين (4 مماكبات)

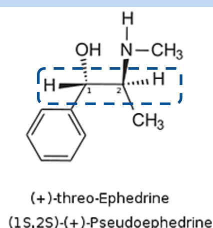
01 (-)-erythro-Ephedrine



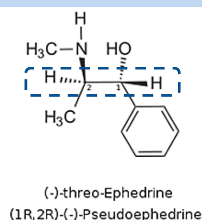
02 (+)-erythro-Ephedrine



03 (+)-pseudoEphedrine

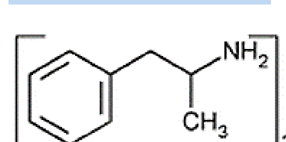


04 (-)-pseudoEphedrine

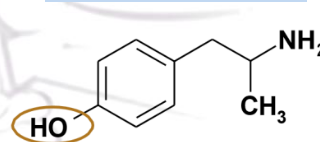


مجموعة الأمفيتامين

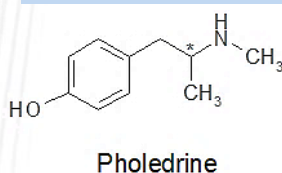
01 الأمفيتامين



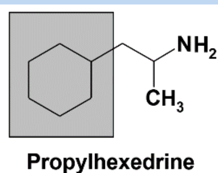
02 هيدروكسي الأمفيتامين



03 مجموعة فوليدرين



04 بروبيلهيدروكسدرين



Propylhexedrine